

# **Terapêutica do Prurido Crónico**

Joana Fernandes Alves Barbosa

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar Da  
Universidade do Porto em

Medicina

# **Terapêutica do Prurido Crónico**

Dissertação –Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina –2016/2017

**Autor:** Joana Fernandes Alves Barbosa, Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, contacto: joanafabarbosa@gmail.com

**Orientador:** Dra. Glória Maria Cardoso da Cunha Velho, Assistente Graduada de Dermatologia e Venereologia, Professora Auxiliar Convidada de Dermatologia da Disciplina de Clínica Médica do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

## **Agradecimentos**

Gostaria de expressar o meu sincero agradecimento à minha orientadora, Dra. Glória Velho, por toda a sua disponibilidade e apoio incondicional ao longo da realização da presente dissertação.

## **Prefácio**

Este artigo de revisão bibliográfica foi submetido para publicação na *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar* tendo sido escrito na língua portuguesa e seguindo as regras de edição e formatação exigidas pela mesma.

# Índice

1.	Resumo .....	1
2.	Abstract.....	2
3.	Material e métodos.....	3
4.	Introdução .....	4
5.	Epidemiologia .....	5
6.	Fisiopatologia.....	6
6.1	Fibras nervosas dependentes de histamina .....	7
6.2	Fibras nervosas independentes de histamina.....	7
6.3	Recetores das terminações nervosas aferentes .....	8
6.4	Transmissão central do sinal pruriginoso .....	9
7.	Classificação .....	9
8.	Terapêutica.....	11
8.1	Princípios Gerais .....	11
8.2	Terapêutica Tópica.....	13
8.2.1	Corticóides Tópicos.....	13
8.2.2	Anestésicos Locais .....	14
8.2.3	Capsaisina.....	15
8.2.4	Agonistas dos recetores canabinóides .....	16
8.2.5	Inibidores Tópicos da Calcineurina.....	16
8.2.6	Mentol .....	17
8.2.7	Doxepina .....	18
8.2.8	Opióides tópicos.....	18
8.3	Terapêutica Sistémica .....	19
8.3.1	Anti-Histamínicos .....	19
8.3.2	Corticóides .....	20
8.3.3	Agonistas e Antagonistas dos recetores opióides .....	21
8.3.4	Gabapentina e Pregabalina .....	22
8.3.5	Antidepressivos .....	23
8.3.6	Talidomida .....	24
8.3.7	Imunomoduladores.....	25
8.3.8	Antagonista da Substância P .....	25
8.4	Fototerapia UV .....	26
8.5	Terapêutica Psicossomática.....	27
8.6	Terapêuticas Futuras .....	27
8.6.1	Antagonistas IL-31 .....	27
8.6.2	Antagonistas Il-4 e Il-13.....	28
8.6.3	Antagonistas Il-23 .....	28
8.6.4	Inibidores da Janus Cinase (JAK) .....	28
8.6.5	Anticorpo Anti-Fator de Crescimento Nervoso (FCN) .....	28
8.6.6	Antagonistas do recetor de histamina 4.....	28
8.6.7	Anticorpo Anti - Il-22 .....	29
8.6.8	Anticorpo Anti- Linfopoietina do Estroma Tímico.....	29
8.6.9	Outros .....	29
9.	Conclusão.....	31
10.	Bibliografia .....	33

# 1. Resumo

O prurido é uma sensação desagradável que provoca o desejo de coçar, sendo um sintoma comum e incapacitante. Este pode estar associado a um vasto conjunto de doenças dermatológicas e não-dermatológicas e em alguns casos a sua origem permanece desconhecida. Quando o prurido assume um carácter crónico, o impacto na qualidade de vida destes doentes é atualmente equiparado àquele provocado pela dor crónica. Este reflete-se em possíveis distúrbios de humor, níveis elevados de ansiedade e depressão e diminuição significativa da produtividade no trabalho.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no prurido crónico são de enorme complexidade e não estão, ainda, completamente esclarecidos. Estudos recentes afirmam que a compreensão destes mecanismos será o *trigger* para o desenvolvimento de terapêuticas inovadoras. Historicamente, a histamina tem sido a pedra angular do tratamento antipruriginoso. Os bloqueadores dos recetores de histamina – H1 são usados para tratar todos os tipos de prurido, desde doenças exclusivamente dermatológicas como a dermatite atópica, a doenças sistémicas com expressão ou repercussão cutânea. No entanto, estudos recentes revelaram que a contribuição deste mediador na génese do prurido crónico é escassa e daí, por vezes, a sua pouca eficácia. Assim, têm sido estudados mecanismos não-histaminérgicos que envolvem proteases, neuropeptídeos, citocinas e opióides, bem como os seus recetores respetivos.

A presente dissertação tem como principal objetivo a revisão da evidência existente acerca das recomendações terapêuticas do prurido crónico, enfatizando as mais recentes apostas neste âmbito, permitindo, subsequentemente, uma atuação mais seletiva, aumentando a sua eficácia e melhorando a qualidade de vida dos doentes.

## **Palavras-chaves**

Prurido; Prurido Crónico; Terapêutica; Terapêutica tópica; Terapêutica sistémica

## **2. Abstract**

Pruritus, defined as an unpleasant sensation that causes the urge to scratch, is a common and disabling symptom. This may be associated with a wide range of dermatological and non-dermatological diseases and in some cases their origin remains unknown. When it becomes chronic the impact of the quality of life of these patients is currently equated with that caused by chronic pain. This is reflected in possible mood disorders, high levels of anxiety and depression, and a significant decrease in productivity at work.

The pathophysiological mechanisms involved in pruritus transmission are extremely complex and are not fully understood. Recent studies affirm that the understanding of these mechanisms will be the trigger for the development of new therapies. Historically, histamine has been the cornerstone of antipruritic treatment. Histamine-H1 receptor blockers are used to treat all types of pruritus, from exclusively dermatological diseases such as atopic dermatitis to systemic diseases with cutaneous expression or repercussion. However, recent studies have revealed the poor contribution of this mediator to the genesis of chronic pruritus and hence sometimes its poor efficacy. Thus, non-histaminergic mechanisms involving proteases, neuropeptides, cytokines and opioids, as well as their respective receptors, have been studied.

The main objective of this dissertation is to review the existing evidence about the available treatments, emphasizing the latest bets in this field and subsequently allowing a more targeted action, increasing the efficacy of the therapy and promoting a significant improvement in patients' quality of life.

### **Keywords**

Pruritus; Chronic Pruritus; Treatment; Topical treatment; Systemic treatment

### **3. Material e métodos**

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica *MEDLINE –PubMed*. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Novembro de 2016 e Maio de 2017. As palavras-chave usadas foram: prurido, prurido crónico, terapêutica tópica, terapêutica sistémica.

Os artigos foram seleccionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram seleccionados artigos publicados em inglês ou português e que foram publicados durante o período de 1997-2016. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados.



## 4. Introdução

O prurido é um dos sintomas mais comuns em Dermatologia.(1) Este é definido como uma sensação desagradável que conduz ao desejo intenso de coçar.(2) De acordo com a recomendação do *International Forum for the Study of Itch* (IFSI), o prurido pode ser agudo ou crónico, sendo este último de duração igual ou superior a 6 semanas. Quanto à extensão, este pode ser localizado ou generalizado.(3)

O prurido crónico acarreta um impacto profundo na qualidade de vida dos doentes, que se manifesta por distúrbios do sono, de atenção, capacidade de concentração, função sexual, distúrbios de humor, níveis elevados de ansiedade e depressão, contribuindo para uma diminuição significativa da produtividade no trabalho.(4–6)

A abordagem do prurido crónico é desafiante, especialmente quando não é identificada nenhuma etiologia, como acontece em 8-15% dos casos.(7) Um dos princípios fundamentais no qual se baseia esta abordagem é de que o tratamento deve ser individualizado de acordo com a etiologia. O prurido crónico pode surgir como um sintoma primário numa variedade de doenças inflamatórias dermatológicas, mas pode também ser secundário a doenças sistémicas como, por exemplo, na Doença Renal Crónica e na Doença Hepatobiliar.(8)

A fisiopatologia subjacente ao prurido é complexa e permanece em estudo. Por isso, o desenvolvimento de tratamentos eficazes para o prurido torna-se particularmente difícil e, atualmente, não existe nenhuma terapêutica universalmente aceite para o prurido crónico.(4) Devido à elevada taxa de falência terapêutica, os custos diretos/indiretos relacionados com o tratamento do prurido crónico são muito elevados.(9)

No entanto, avanços recentes no estudo da fisiopatologia do prurido culminaram na identificação de novos alvos terapêuticos. O objetivo desta dissertação é a revisão da evidência existente relativamente ao tratamento disponível, terapêuticas emergentes e, possivelmente, terapêuticas futuras para o prurido crónico.

## 5. Epidemiologia

A prevalência mundial do prurido na população em geral varia entre 8 e 38%.<sup>(10–13)</sup> Um estudo americano de 2013 por *Shive et al.* reportou que este sintoma levou 77 milhões de americanos ao médico no período de 11 anos, com uma média de 7 milhões de consultas por ano, constituindo 1% de todas as consultas médicas nos EUA.<sup>(10)</sup> De acordo com os resultados de um estudo recente realizado na Alemanha que incluía 11.000 trabalhadores alemães num programa de rastreio de carcinoma basocelular da pele, 16,7% desta população apresentava prurido crónico.<sup>(14)</sup> Neste estudo, *Matterne et al* verificaram, também, que 22% da população teve prurido crónico, pelo menos uma vez na vida.<sup>(15)</sup>

Existe uma associação positiva entre o prurido crónico e a idade.<sup>(1,14,16)</sup> A literatura apresenta inúmeros estudos que documentam que quanto maior é a idade, maior o risco de o doente desenvolver prurido crónico.<sup>(17,18)</sup> *Stander et al.* demonstraram que a prevalência de prurido crónico em indivíduos com idades entre 16-30 anos foi de 2,3% versus 20,3% nos indivíduos com 61-70 anos.<sup>(14)</sup> Mais recentemente, num estudo com 302 indivíduos hispânicos com mais de 65 anos, *Valdes-Rodriguez et al.* reportaram uma prevalência de 25% de prurido crónico nesta população.<sup>(18)</sup>

As diferenças raciais e étnicas no que diz respeito à prevalência e características clínicas do prurido crónico encontram-se bem documentadas na literatura.<sup>(19)</sup> O prurido é mais comum entre negros e asiáticos, sendo que, idosos asiáticos têm uma probabilidade 3 vezes superior de desenvolverem prurido comparativamente aos caucasianos ou negros.<sup>(20)</sup>

Apesar de diferenças de género terem sido pouco estudadas, foi reportado uma frequência aumentada de prurido nas mulheres.<sup>(1,21)</sup>

A frequência do prurido varia conforme a doença subjacente: o prurido está presente em todos os doentes com dermatite atópica e urticária <sup>(22)</sup> e em cerca de 80% dos doentes com psoríase.<sup>(23,24)</sup> Doenças sistémicas como a cirrose biliar primária e a doença renal crónica estão associadas ao prurido em 80-100% e 40-70% dos casos, respetivamente.<sup>(25)</sup> Em doentes com

Linfoma de Hodgkin, o prurido é um sintoma frequente, ocorrendo em mais de 30% dos doentes.(3)

## **6. Fisiopatologia**

O mecanismo fisiopatológico subjacente ao prurido ainda não está completamente esclarecido.(26) A patogénese do prurido é complexa. A pele é constituída por uma camada mais externa designada epiderme, uma junção dermo-epidérmica, a derme, a hipoderme e o tecido celular subcutâneo. A epiderme contém queratinócitos, células de Langerhans, melanócitos e células de Merkel. A derme integra uma matriz fibrosa e células como mastócitos, fibroblastos, macrófagos e células dendríticas. Podem também estar aqui presentes células inflamatórias como linfócitos T, eosinófilos e basófilos.(27) Na derme, uma rede complexa de fibras nervosas entra na epiderme, culminando em terminações nervosas livres.

Durante algum tempo acreditava-se que o prurido seria transmitido por fibras nervosas comuns à dor, não existindo fibras nervosas específicas de transmissão do mesmo. Acreditava-se, também, que o prurido seria uma forma de menor intensidade da dor ou que, qualquer que fosse a etiologia do prurido, este seria resultado da libertação periférica de histamina, segregada por mastócitos, nas fibras nervosas aferentes.(27) Atualmente, após investigação neste âmbito, estes factos foram clarificados. Apesar do prurido e a dor apresentarem mecanismos sobreponíveis, estudos recentes mostraram evidência de que a patogénese destes sintomas difere em determinados pontos.(28) Na pele, as fibras C não mielinizadas são responsáveis pela transmissão da sensação de prurido, sendo que 5% das fibras C estão destinadas a esta função.(29) Destas, 10% são fibras C dependentes de histamina e 90% são independentes de histamina.(30) Estes factos têm uma importante aplicação terapêutica, tendo, atualmente, revolucionado o paradigma de que a primeira linha do tratamento do prurido são os antihistamínicos. De facto, o prurido induzido apenas pela histamina é raro. Isto reflete-se no poderoso efeito antipruriginoso dos anti-histamínicos em doenças dependentes de histamina, como a urticária, e o seu efeito limitado noutras condições associadas ao prurido.(26)

## **6.1 Fibras nervosas dependentes de histamina**

De todos os mediadores envolvidos, a histamina é o mediador mais conhecido e o mais estudado nas últimas décadas. Esta está presente em grandes quantidades nos grânulos dos mastócitos e, após ativação celular, é imediatamente libertada na circulação, atuando ao nível dos recetores H1 das fibras nervosas.(26) Para além destes, também os recetores H3 e H4 estão envolvidos na modulação do prurido. Em modelos animais, enquanto a ativação do recetor H3 diminuiu o prurido, os antagonistas do mesmo recetor agravaram os sintomas.(31) O recetor H4 possui uma maior afinidade para a histamina comparativamente ao recetor H1 e, por isso, antagonistas do recetor H4 mostraram resultados promissores em modelos experimentais de asma e prurido, sendo um alvo de terapêutica futura.(32–35) Os recetores de histamina H2 apresentam pouca ou nenhuma relevância na transmissão do prurido.

## **6.2 Fibras nervosas independentes de histamina**

O mecanismo de ativação destas fibras é complexo e ainda não está totalmente esclarecido.(27) Na última década foram descritas inúmeras substâncias prurigénicas não-histaminérgicas e inúmeros recetores envolvidos na transmissão do prurido. De entre as substâncias prurigénicas descritas, encontram-se:

- Triptase, uma protease que ativa o recetor da protease ativada-2 (PAR-2). Ambos se encontram notoriamente aumentados na dermatite atópica;(36)
- Tromboxano A2, marcadamente aumentado na Policitemia Vera;(37)
- Factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ );(27)
- Leucotrieno B4, mediador lipídico derivado do ácido araquidónico altamente pruriginoso;
- Substância P, um importante neurotransmissor produzido por mastócitos;(27)
- Interleucina-31 que ativa os recetores da Il-31. Para além de ser produzida pelos mastócitos, é também produzida por queratinócitos e linfócitos Th-2;(38,39)
- Interleucina-2, uma interleucina indutora do prurido. Esta é inibida pelos inibidores da calcineurina, fármacos utilizados no tratamento do prurido, como irá ser abordado posteriormente.

- Interleucina-4/13 e Interleucina-23, cujos antagonistas constituem alvos promissores de terapêuticas emergentes.
- Endotelina-1, uma substância pruriginosa potente. Esta estimula os recetores da endotelina, ET-A (40,41);
- Fator de crescimento nervoso (FCN), uma neurotrofina que, dentro das suas múltiplas funções, contribui para a hiperplasia das fibras nervosas, levando à sua hipersensibilidade com prurido.(42,43)

### **6.3 Recetores das terminações nervosas aferentes**

De entre os recetores das terminações nervosas aferentes descritos na literatura, destacam-se:

- O recetor vanilóide do tipo 1, TRPV-1, importante para a transmissão do prurido. Este recetor é estimulado pela temperatura  $>42^{\circ}\text{C}$ , pH ácido ( $<5.9$ ), pelo leucotrieno B4 e pela capsaicina.(44) Este recetor é estimulado pela ativação do recetor PAR-2. Com a ativação repetitiva a longo prazo, o TRPV-1 dessensibiliza, sendo este o efeito terapêutico subjacente à aplicação terapêutica da capsaicina, como irá ser abordado posteriormente;(45)
- A par deste recetor encontra-se o recetor PAR-2, ativado por múltiplas proteases, incluindo a triptase dos mastócitos.(27) A ativação deste recetor promove a sensibilização do recetor TRPV-1 e estimula a libertação de substância P e do peptido relacionado com o gene da calcitonina, levando, assim, a um mecanismo de feedback positivo com consequente estimulação da desgranulação mastocitária;(46)
- Também o recetor transitório potencial do canal de cationes 8 da subfamília M, TRPM8, é capaz de modular a transmissão do prurido. A sua ativação suprime o prurido (45), sendo que é através deste recetor que o mentol atua.(47)
- A ativação do recetor da serotonina (5-HT<sub>2</sub>) estimula o prurido (48); A utilização de fármacos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina condiciona uma melhoria do prurido em determinadas condições.

- Os recetores dos canabinóides CB1 e CB2 estão presentes tanto nos mastócitos como nos queratinócitos (27), e a sua ativação promove a supressão do prurido.(28) A aplicação tópica de canabinóides constitui, atualmente, um importante alvo terapêutico.
- O recetor N-metil-D-aspartato, um recetor do glutamato que, quando estimulado, leva a hiperexcitabilidade neuronal e sensibilização central.
- Por fim, e não menos importante, o efeito pruriginoso dos opióides é dependente do recetor opióide na fibra nervosa ao qual estes se ligam. Enquanto a ativação de recetores opióides  $\mu$  causa prurido, a ativação de recetores opióides  $\kappa$  pode levar à sua inibição.(49,50) Fármacos antagonistas e agonistas destes recetores, respetivamente, fazem parte do arsenal terapêutico disponível no tratamento do prurido crónico.

#### **6.4 Transmissão central do sinal pruriginoso**

Tanto os estímulos histaminérgicos como os não histaminérgicos terminam no corno posterior da medula óssea e ascendem, através do trato espinotalâmico contralateral, até múltiplas áreas do cérebro que se sobrepõem a áreas ativadas pela dor.(51–53)

## **7. Classificação**

O prurido crónico pode estar associado a um vasto leque de doenças dermatológicas e não-dermatológicas. No entanto, em 8-15% dos casos, a sua origem permanece desconhecida (7). Assim, identificar uma etiologia definitiva é muitas vezes um desafio clínico. Antes de recorrer a meios complementares de diagnóstico, a colheita de uma história clínica detalhada e exaustiva e a realização de um exame físico completo são os passos mais importantes e, possivelmente, os melhores orientadores do diagnóstico. Identificar alterações recentes na pele ajuda a orientar o diagnóstico de possíveis doenças subjacentes. Lesões primárias e secundárias devem ser diferenciadas: lesões primárias devem-se à doença que causa o prurido *per se*; lesões secundárias são lesões induzidas pela manipulação da pele (esfregar, arranhar) (3).

As recomendações mais recentes estabelecem que o prurido pode ser classificado segundo a conjugação de critérios clínicos ou etiológicos (54).

De acordo com a *observação clínica* o prurido crónico pode ser classificado em um de três grupos:

**Grupo I** - Prurido sobre pele lesada, ou seja, prurido que surge sobre lesão cutânea (54); Estas incluem doenças inflamatórias, infecciosas ou autoimunes com repercussão dermatológica, genodermatoses, reações a fármacos, dermatoses da gravidez e linfomas da pele.

**Grupo II** - Prurido sobre pele normal. Incluem-se neste grupo os doentes que têm prurido e não têm lesões cutâneas primárias; A causa do prurido pode ser sistémica (doenças metabólicas ou endócrinas, infeções, doenças hematológicas e linfoproliferativas, neoplasias sólidas ou induzida por fármacos) ou de origem neurológica ou psicossomática/psiquiátrica;

**Grupo III** – Prurido sobre lesões secundárias. Nestes casos, o prurido mantém-se ao longo de vários meses e o doente não se recorda de ter tido uma lesão cutânea primária, apresentando apenas lesões decorrentes do acto crónico de coçar, por exemplo, escoriações lineares, crostas ou liquenificação. Estas lesões podem resolver deixando zonas hiper ou hipopigmentadas e cicatrizes atróficas na pele. Podem co-existir várias lesões em diferentes estadios e dimensões em doentes com prurido crónico (54).

Um aspeto importante a ter em conta é que a presença de lesões cutâneas não exclui a possibilidade de uma causa sistémica subjacente, enquanto a sua ausência não significa automaticamente que se trata de uma doença sistémica. Um exame meticoloso da pele do doente é, portanto, imperativo na avaliação destes doentes.

De acordo com a *etiologia* pode ser classificado em seis categorias (54):

**I** - Dermatológico, se surge sobre lesões cutâneas primárias como na Psoríase, Dermatite Atópica, pele seca, escabiose, urticária

**II** - Sistémico, associado a doenças de órgão como o fígado (p.e. Cirrose Biliar Primária), rim (p.e. DRC), sangue (p.e. Linfoma de Hodgkin), doenças metabólicas ou secundário a fármacos,

**III** - Neurológico, associado a alterações do sistema nervoso central ou periférico,

**IV** - Somatoforme, associado a doença psicossomática.

**V** - Misto (quando tem mais que uma causa)

**VI** - Outros (se não se encontrar uma causa, é designado de prurido de origem indeterminada).

## **8. Terapêutica**

### **8.1 Princípios Gerais**

Um dos principais objetivos do tratamento do prurido crónico é tratar a sua origem (2). No entanto, isto nem sempre é possível. Mesmo que a etiologia seja determinada, frequentemente o prurido permanece intratável, como ocorre nos casos de prurido devido a neoplasia maligna como, por exemplo, no hepatocarcinoma ou em insuficiências crónicas órgão-específico, como a colangite esclerosante primária ou insuficiência renal crónica (55).

Uma história clínica detalhada e exaustiva seguida de um exame físico completo são de extrema importância na possível identificação de uma causa subjacente e, por conseguinte, uma terapêutica mais dirigida poderá ser instituída. É importante estabelecer um regime terapêutico individualizado, de acordo com a idade do doente, existência de doenças pré-existentes, medicação habitual e a qualidade e intensidade do prurido.

No tratamento do prurido crónico, seja qual for a causa, devem ser implementadas medidas gerais (Tabela 1). Para além destas, dispomos adicionalmente de terapêutica tópica e sistémica. Muitos doentes necessitam de combinação das duas. A fototerapia e a terapia psicossomática, assim como as alterações comportamentais, são também estratégias importantes para o sucesso do tratamento do prurido crónico. Para além disso, terapêuticas coadjuvantes das lesões secundárias da pele causadas pelo ato repetitivo de coçar são frequentemente necessárias.

Sendo o tratamento do prurido crónico um processo que se prolonga por longos períodos, aliado à possível incerteza sobre a sua origem, o stress psicológico e frustração ocorrem frequentemente. Por isso, o tratamento deve ser discutido com o doente, estabelecendo-se objetivos, de forma a maximizar a adesão à terapêutica.



<i>Evitar</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores que agravem a xerose cutânea: clima seco e aquecido, compressas com álcool, aplicação de gelo, banhos prolongados</li> <li>• Contacto com substância irritantes e/ou roupa de lã</li> <li>• Compressas com chá de camomila ou outros</li> <li>• Alimentos picantes ou muito quentes e bebidas alcoólicas</li> <li>• Comportamentos de ansiedade, stress, coçar</li> <li>• Doentes atópicos devem evitar aeroalergenos (pó e ácaros)</li> </ul>
<i>Usar</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sabonete com pH baixo (4,5-6,0) / óleos dispersíveis</li> <li>• Banho com água morna, máximo 20 minutos</li> <li>• Roupa de algodão</li> <li>• Emolientes após o banho e reaplicar se necessário</li> </ul>
<i>Educar</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Técnicas de relaxamento</li> <li>• Secar a pele sem esfregar</li> </ul>

**Tabela 1. Medidas gerais no tratamento do prurido crónico.**

Adaptado de : Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm Venereol 2007; 87:291-4.

Dentro das medidas gerais, uma terapêutica de base (por exemplo, emolientes) deve ser instituída. Esta deve ser escolhida de acordo com a condição da pele do doente e a potencial doença subjacente. Geralmente, quanto mais seca for a pele, maior deve ser o conteúdo lípidico do veículo da terapêutica de base. Nos doentes com prurido crónico, cremes lipofílicos com elevadas quantidades de água e glicerina são recomendados. É também recomendado o uso de agentes tópicos que contenham ureia, glicerina ou cloreto de sódio, sendo estes agentes benéficos em qualquer terapêutica de base. A ureia é uma substância utilizada em Dermatologia há décadas. A ureia endógena tem um papel importante no que concerne à hidratação da pele, atuando como um fator hidratante natural, sendo que, na pele seca, a adição de ureia exógena pode aumentar a sua hidratação. Esta é recomendada em concentrações entre 5-10%. A glicerina pode ser usada nas mesmas concentrações que a ureia, no entanto, o seu potencial hidratante é menor que o da ureia. O cloreto de sódio é também capaz de aumentar a hidratação da pele. Ureia e cloreto de sódio podem ser combinados na terapêutica de base, especialmente para impedir o efeito irritativo da ureia em concentrações elevadas. Apesar destes agentes não reduzirem ou suprimirem o

prurido diretamente, têm um papel importante no que diz respeito à manutenção da função de barreira cutânea, impedindo também o ciclo vicioso ‘prurido-coçar’.

Emolientes e cremes barreira apresentam um papel importante no tratamento antipruriginoso, frequentemente reduzindo o prurido pela melhoria na função de barreira cutânea.

(4) A perda de água transepidérmica (TEWL) reflete esta função, tendo sido associada à intensidade do prurido em doentes com dermatite atópica.(56) Esta observação pode ser explicada pela função comprometida da barreira epidérmica, facilitando a entrada de agentes irritantes e, por conseguinte, agentes causadores de prurido.(4)

Um emoliente deve ser recomendado a todos os doentes com prurido. Este deve ser usado imediatamente após o banho e quantas vezes for necessário.(57) A administração de um emoliente raramente pode condicionar efeitos secundários, exceto se na sua composição existirem potenciais alergéneos. (55) Estes são mais eficazes quando associados a modificações no estilo de vida, como a evicção do uso excessivo de sabonetes.(4)

## **8.2 Terapêutica Tópica**

A terapêutica tópica apresenta um papel importante no tratamento do prurido. Esta pode ser recomendada não só para o tratamento do prurido localizado, como também para o tratamento do prurido generalizado, de acordo com as seguintes recomendações: quando as medidas gerais não são eficazes; ou a terapêutica sistémica está contraindicada; ou em associação à terapêutica sistémica.(4) A terapêutica tópica pode ser a primeira linha do tratamento do prurido crónico em associação com as medidas gerais descritas anteriormente.(4)

### *8.2.1 Corticóides Tópicos*

Apesar dos corticóides não terem um efeito direto no tratamento do prurido, estes mostraram ser eficazes na redução do mesmo através do seu potencial anti-inflamatório.(8) Os corticóides tópicos estão recomendados apenas se existir uma dermatose de causa inflamatória, como é o caso da dermatite atópica e a psoríase (3). Mostrou-se que a hidrocortisona 1% diminuiu

significativamente o prurido induzido experimentalmente, quando comparada com o placebo (58).

Apesar de classes superiores de corticóides serem mais eficazes, há também um maior risco de efeitos adversos locais e sistêmicos associado (p.e atrofia da pele, telangiectasias e supressões do eixo hipotálamo-hipófise)(4). Pelos seus efeitos secundários, estes devem ser usados com precaução, sendo recomendado que sejam usados por períodos curtos (8).

Os corticóides tópicos podem ser potenciados pela aplicação de compressas húmidas que aumentam a rapidez de recuperação da barreira cutânea, condicionando uma melhoria da inflamação e do prurido.(59,60) A escolha do veículo é tão importante como a substância ativa e condiciona a eficácia do tratamento, por influenciar a absorção e a duração de acção.(61) A pomada contém um excipiente gordo (62), o que proporciona uma maior hidratação e oclusão que outras preparações, conduzindo a um aumento da absorção do corticóide. Comparando formulações com a mesma substância ativa, os cremes geralmente são menos potentes que as pomadas.(63)

Nalguns casos, o efeito anti-inflamatório dos corticóides é benéfico, no entanto, insuficiente para abolir por completo o prurido.(64)

### 8.2.2 *Anestésicos Locais*

Anestésicos locais como a pramoxina, a lidocaína, a benzocaína ou a associação de prilocaína e lidocaína são frequentemente usados e eficazes no tratamento do prurido crónico, apesar do seu efeito de curta duração.(3)

A pramoxina demonstrou reduzir a duração e a magnitude do prurido induzido pela histamina.(65) Num estudo randomizado, duplamente cego, a eficácia da pramoxina foi superior ao grupo controlo (61% vs 12%) no tratamento do prurido em doentes com doença renal crónica com necessidade de diálise.(66) Formulações tópicas de lidocaína e pramoxina têm sido usadas com sucesso no tratamento da notalgia parestésica.(67)

Um estudo observacional prospetivo demonstrou que a aplicação tópica de um creme composto por 2,5% lidocaína e 2,5% prilocaína, 2 vezes em apenas 1 dia, reduziu

significativamente o número de episódios de prurido em doentes com reepitelização cutânea recente após queimadura.(69)

O polidocanol (creme 2-10%) é um surfactante não iónico com efeito anestésico local e emoliente.(4) Estudos demonstram que a combinação de ureia 5% e polidocanol 3% reduziu significativamente o prurido em doentes com dermatite atópica, dermatite de contacto e psoríase.(68)

Os anestésicos locais são fáceis de usar e têm efeitos secundários mínimos, sendo os mais frequentes a hipopigmentação no local de aplicação e a dermatite de contacto alérgica.(57,70) Estes podem ser usados múltiplas vezes por dia, especialmente dirigidos à área de prurido localizado, e, por serem minimamente absorvidos, os efeitos secundários sistémicos são extremamente raros.(70)

Apesar de múltiplos estudos terem confirmado o potencial terapêutico dos anestésicos locais no tratamento do prurido crónico, são necessários estudos adicionais para clarificar a dose ótima de anestésico necessária para que o efeito antipruriginoso máximo seja alcançado.(70)

Assim, os anestésicos locais devem ser considerados uma opção viável no tratamento do prurido crónico refratário à terapêutica convencional.(70)

### 8.2.3 *Capsaisina*

A capsaisina ativa o recetor vanilóide TRPV1, expresso nos queratinócitos e nas fibras nervosas sensitivas da pele, levando à libertação de neuropeptídeos como a substância P.(71) O TRPV1 foi implicado na patogénese do prurido e é através deste que a capsaisina exerce o seu efeito antipruriginoso. A aplicação cutânea da capsaisina ativa as fibras C por estimulação do recetor TRPV1, levando à sua dessensibilização e consequente diminuição do prurido.(72)

Os efeitos benéficos da capsaisina foram descritos em formas crónicas, localizadas, particularmente no prurido de origem neuropática, como a notalgia parestésica, o prurido braquiradial e a nevralgia pós-herpética.(73) A capsaisina mostrou também ser eficaz no prurigo nodular, prurido aquagénico, prurido associado à doença renal crónica e líquen simples crónico.(74–77)

Quanto maior a dose inicial de capsaicina e mais frequentes as aplicações, mais rapidamente ocorre a dessensibilização das terminações nervosas, potenciando a sua eficácia.(3) A formulação utilizada é a de 25mg/g, inicialmente 6 vezes por dia, diminuindo após a dessensibilização para 3 vezes por dia.(2) A aplicação inicial causa uma sensação de queimadura intensa no local de aplicação o que poderá condicionar uma má adesão e cessação precoce do tratamento, mas não obrigando à sua suspensão.(71) No entanto, este efeito secundário frequentemente resolve após a sua utilização repetida ou pela adição de um anestésico local.(4) A capsaicina não deve ser aplicada na face e deve ser evitado o contacto com os olhos. Se inalada, pode provocar tosse.(72)

#### *8.2.4 Agonistas dos recetores canabinóides*

Recentemente demonstrou-se que os recetores de canabinóides CB1 e CB2 são expressos nas fibras nervosas sensitivas da pele, nos mastócitos e queratinócitos.(78,79) Posteriormente, observou-se que a administração endovenosa de um agonista do recetor canabinóide atenuava o prurido induzido por histamina no Homem.(4)

A palmitoil-etanolamina é um agonista do recetor CB2 com propriedades analgésicas e antipruriginosas. Estudos clínicos evidenciaram que a sua aplicação tópica em creme tem um efeito benéfico nos casos de dermatite atópica, líquen simples, prurigo nodular e prurido relacionado com a doença renal crónica.(3,43,80,81)

Os agonistas dos recetores canabinóides revelaram resultados promissores no que concerne ao seu potencial terapêutico, no entanto, dada a falta de estudos controlados e randomizados, é necessária mais investigação sobre o seu papel.(8)

#### *8.2.5 Inibidores Tópicos da Calcineurina*

O tacrolimus e o pimecrolimus inibem a proliferação de células T e a libertação de citocinas inflamatórias, através da inibição da IL-2.(8) O mecanismo de ação destes agentes permanece pouco esclarecido, no entanto, é possível que o seu efeito anti-inflamatório medie o seu efeito antipruriginoso.(4) Evidências recentes mostram algum papel do recetor vanilóide TRPV1 na

redução do prurido pelos inibidores tópicos da calcineurina, pela sua estimulação repetitiva (induzindo, inicialmente, uma sensação de prurido transitório e consequente dessensibilização).(3,82–85)

Os inibidores tópicos da calcineurina mostraram reduzir o prurido na dermatite atópica, onde são particularmente eficazes, no prurigo nodular, líquen escleroso e doença do enxerto versus hospedeiro.(4) Estes agentes mostraram também ser eficazes no prurido anogenital.(86) Quando comparada com a formulação creme do pimecrolimus, a formulação pomada do tacrolimus apresentou melhores resultados no tratamento da dermatite atópica.(2,3,87) Quando usados em formulações tópicas, os inibidores da calcineurina não atingem níveis significativos na circulação sistémica e, por isso, não parecem causar imunossupressão.(88) Os efeitos secundários mais comumente descritos são a sensação de queimadura e picada no início do tratamento.(4)

Assim, o tacrolimus e pimecrolimus são eficazes e estão indicados no tratamento de formas localizadas de prurido crónico.(3)

#### 8.2.6 *Mentol*

O mentol (creme 1%, 5%, 10%) liga-se ao recetor TRPM8, pertencente à mesma família do recetor de capsaicina TRPV1 (89,90), gerando uma sensação de arrefecimento e promovendo a reparação da função de barreira da pele.(8) Acredita-se que a sensação de arrefecimento causada pela ativação do TRPM8 tenha um papel importante no alívio da sensação do prurido experienciada por estes pacientes.(8)

O principal efeito adverso do mentol é a dermatite de contato irritativa (2,3), ocorrendo mais frequentemente em concentrações mais elevadas.(4,55) São recomendadas aplicações de curta duração em combinação com outras terapêuticas tópicas ou sistémicas.(3)

Note-se que, pacientes que reportam uma redução do prurido com a sensação de arrefecimento da pele, podem beneficiar especialmente de terapias tópicas contendo mentol.(91)

### 8.2.7 *Doxepina*

A doxepina, um antidepressivo tricíclico, é um potente antagonista H1 e H2. Na sua formulação tópica (creme 5%) mostrou reduzir significativamente o prurido em doentes com dermatite atópica, líquen simples, dermatite de contacto e eczema numular.(92,93)

A sonolência causada pela sua absorção sistémica limita o seu uso, especialmente em crianças.(2,93) Outros efeitos secundários comuns são a dermatite de contacto alérgica, principalmente quando o tratamento excede os 8 dias.(3)

### 8.2.8 *Opióides tópicos*

A naltrexona é um agonista dos recetores opióides  $\mu$  e na sua formulação tópica (creme 1%), quando aplicada durante duas semanas, reduziu a sensação de prurido em 29,4% dos doentes com dermatite atópica, em comparação com o placebo.(94) Neste estudo, a formulação contendo naltrexona demorou 46 minutos a reduzir os sintomas de prurido, enquanto o placebo, 74 minutos.

O nalmefeno, um antagonista do recetor opióide- $\mu$  de longa duração, quando aplicado topicamente, não demonstrou eficácia no tratamento do prurido associado à dermatite atópica.(95)

Assim, mais estudos são necessários para demonstrar a verdadeira eficácia destes agentes e a sua aplicabilidade na prática clínica.

## 8.3 Terapêutica Sistêmica

### 8.3.1 *Anti-Histamínicos*

Os antihistamínicos são os fármacos sistêmicos antipruriginosos mais usados em Dermatologia.(3) No entanto, à exceção da urticária, os antihistamínicos têm um reduzido efeito no tratamento do prurido crónico.(4) A maior parte dos antihistamínicos atuam no recetor H1.(3)

Os antihistamínicos-H1 de 1ª geração, devido ao seu efeito sedativo, são úteis no tratamento do prurido noturno.(53) São exemplos a difenidramina, a hidroxizina, a clemastina, cinarizina o dimetindeno e a prometazina.(3) Estes ligam-se não só aos recetores H1, como, também, a recetores muscarínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, recetores de dopamina ou serotonina, tendo, assim, um efeito central.(3) A hidroxizina é o antihistamínico de 1ª geração mais frequentemente usado, tendo atividade sedativa, ansiolítica e antipruriginosa na dose 75-100mg/dia em adultos.(96) Devido aos seus efeitos adversos e ao seu potencial sedativo, o seu uso é atualmente limitado.

Os antihistamínicos-H1 de 2ª geração, mais seletivos para o recetor H1, são recomendados como terapêutica de 1ª linha em adultos com urticária crónica espontânea.(97,98) São exemplos: a cetirizina, a desloratadina, a ebastina, a fenoxifenadina, a levocetirizina, a lorataina, a rupatadina e a bilastina.(3) Os efeitos adversos destes fármacos são mais reduzidos e o seu efeito sedativo é, também, menor. Estes possuem uma duração de ação superior aos antihistamínicos de 1ª geração.(3) Em doenças associadas a uma desgranulação dos mastócitos aumentada, como é o caso da urticária e da mastocitose, os antihistamínicos não sedativos são particularmente úteis.(99) No entanto, a dose necessária para aliviar o prurido, na urticária crónica espontânea, frequentemente tem de ser aumentada até 4 vezes a dose basal(3), inibindo não só os rectores H1 como também, possivelmente, a desgranulação mastocitária.(26)

Na dermatite atópica, os antihistamínicos-H1 são frequentemente usados no tratamento do prurido, no entanto, apenas os antihistamínicos com potencial sedativo mostraram ter algum benefício, maioritariamente por melhorarem o sono.(100) Uma terapêutica combinada, como



antihistamínicos associados a corticóides tópicos, pode melhorar o efeito antipruriginoso destes agentes.(64)

Um estudo recente mostrou que os antihistamínicos não sedativos são mais vantajosos em relação aos antihistamínicos sedativos no alívio das consequências negativas do prurido (produtividade laboral, atividades da vida diária) em doenças como o prurigo nodular e a urticária.(101)

Assim, os antihistamínicos de 2ª geração devem ser recomendados para o tratamento do prurido crónico, estando os antihistamínicos de 1ª geração reservados para o tratamento do prurido noturno.

Os principais efeitos secundários dos antihistamínicos sistémicos são a sedação, cefaleias, hipotensão e arritmias, sobretudo em doentes idosos.(102)

Apesar de terem sido identificados na pele do Homem, os recetores H2 apresentam um papel de menor importância na fisiopatologia do prurido, e, antagonistas dos recetores H2 isoladamente, não apresentam qualquer efeito antipruriginoso. A combinação de antihistamínicos H2 e H1 tem sido investigada mas os resultados são conflituosos.(100,103)

### 8.3.2 *Corticóides*

Os corticóides têm sido usados no tratamento do prurido associado a doenças inflamatórias. O seu efeito é indireto, ocorrendo secundariamente à redução da inflamação.(8) Os corticóides orais devem ser usados cautelosamente, dado os seus efeitos secundários.(3) Estes não devem ser recomendados como terapêutica de longa duração, podendo ser prescritos em casos de prurido severo, não excedendo o período de 2 semanas.(104) O corticóide mais frequentemente prescrito é a prednisolona oral (0,5 a 2 mg/kg/dia). É importante realçar que a dose depende da severidade do prurido. Antes da descontinuação da terapêutica sistémica, esta pode ser substituída para terapêutica tópica.(3)

Os principais efeitos secundários dos corticóides são: risco aumentado de infeções, hemorragia digestiva, atraso na cicatrização, síndrome de Cushing, hiperglicemia, entre outros.

Os corticóides devem ser usados com precaução em crianças, idosos e em doenças metabólicas relevantes como a diabetes.(3)

### *8.3.3 Agonistas e Antagonistas dos recetores opióides*

Um desequilíbrio do sistema opióide endógeno foi recentemente implicado na fisiopatologia do prurido.(4) Acredita-se que os recetores opióides- $\mu$  e os recetores opióides- $\kappa$  possuam propriedades pró-pruriginosas inversas: enquanto os agonistas dos recetores  $\mu$  induzem o prurido, os agonistas dos recetores  $\kappa$  inibem-no.(49,50,105) Este facto levou a que o sistema ópioide fosse alvo de investigação e novos fármacos antipruriginosos que atuam neste sistema fossem desenvolvidos.

Vários estudos mostraram o efeito antipruriginoso dos antagonistas dos recetores opióides- $\mu$ , como é o caso da Naltrexona e do Nalmefeno.(4)

#### **Naltrexona**

A naltrexona é o único antagonista do recetor opióide oral com um bloqueio seletivo do recetor- $\mu$  disponível na Europa.(96) Foi reportado um alívio do prurido com a naltrexona em doentes com prurido devido a colestase, doença renal terminal, prurido aquagénico, queimaduras e na dermatite atópica.(106–109) O uso deste fármaco na prática clínica tem sido limitado pelos seus efeitos laterais nos primeiros dias de tratamento e pelo seu custo.(4)

#### **Nalmefeno**

Estudos duplamente cegos, controlados por placebo, mostraram também uma redução do prurido no tratamento com nalmefeno em doentes com colestase, dermatite atópica e urticária.(110,111)

Os antagonistas dos recetores opióides  $\mu$  devem ser iniciados em doses baixas (10mg/dia para o nalmefeno e 25mg/dia para a naltrexona) e devem ser efetuadas titulações séricas a cada 3

a 7 dias para minimizar os seus efeitos adversos.(55) Estes incluem hepatotoxicidade, mialgias, náuseas, vômitos, insónias, zumbidos e astenia.(53,112)

Contrariamente aos recetores opióides- $\mu$  indutores do prurido, os recetores opióides  $\kappa$  estão envolvidos na inibição desta sensação. Deste modo, os fármacos disponíveis com este efeito são:

### **Nalfurafina**

A nalfurafina é um agonista seletivo dos recetores opióides- $\kappa$  que mostrou reduzir significativamente o prurido em doentes com doença renal crónica terminal em hemodiálise.(113) Resultados recentes de um estudo duplamente-cego, controlado por placebo, envolvendo 377 doentes com prurido devido a doença renal crónica mostrou que a nalfurafina reduziu de forma eficaz o prurido nestes doentes.(114) O seu efeito antipruriginoso começou 7 dias depois do início da terapêutica.(115)

Não apresenta efeitos adversos relevantes, podendo causar insónia, sonolência, vertigem e cefaleias.(96) Após a suspensão do fármaco, não foram descritas reações de abstinência.(116) A nalfurafina apenas é comercializada no Japão.(3,53)

### **Butorfanol**

O butorfanol, um agonista  $\kappa$  e um antagonista parcial  $\mu$ , quando administrado por via nasal, também demonstrou ter um efeito antipruriginoso.(8) Na dose de 1mg/dia via nasal, o butorfanol mostrou ser eficaz no tratamento do prurido intratável associado a doenças inflamatórias da pele ou doenças sistémicas.(117)

#### **8.3.4 Gabapentina e Pregabalina**

A gabapentina e a pregabalina são anticonvulsivantes, atuando como análogos estruturais do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico, GABA.(3) O mecanismo de ação destes agentes não está completamente esclarecido (3), no entanto, pensa-se que estes inibem uma subunidade dos canais de cálcio na raiz dorsal dos gânglios e no corno posterior da medula,

aumentando, assim, o limiar excitatório para o estímulo pruriginoso, inibindo a despolarização nervosa. (118)

A gabapentina é frequentemente usada no tratamento do prurido braquiradial, no prurido associado a linfoma cutâneo, no prurido relacionado com queimaduras em crianças e no prurido associado à doença renal crônica.(119–124) Esta não apresentou qualquer efeito antipruriginoso no prurido da colestase.(123,125,126) O início de ação é entre 10-14 dias e a dose recomendada é de 400-600 mg oral 3x/dia.

A pregabalina é um fármaco semelhante à gabapentina mas mais recente.(3) Foi sugerido o seu uso para o tratamento do prurido aquagénico e foi reportado uma melhoria no tratamento do prurido induzido pelo cetuximab.(127,128) Um estudo recente demonstrou um efeito significativo da pregabalina em doentes com doença renal crónica em hemodiálise, no período de 1 mês.(129) O início de ação é mais rápido do que o da gabapentina (5-7 dias) e a dose recomendada é de 75-150mg oral 3x/dia.(72)

Os efeitos secundários mais frequentemente descritos destes fármacos são sonolência, tonturas, fadiga e sedação.(72,130) A maioria dos doentes tolera a medicação e os efeitos adversos resolvem com a diminuição da dose administrada ou com a interrupção do tratamento.(130)

Concluindo, a gabapentina e pregabalina podem ser recomendadas no tratamento do prurido associado à doença renal crónica e no prurido neuropático.(3)

No caso de um efeito terapêutico insuficiente, estes anticonvulsivantes podem ser administrados em combinação com antidepressivos como, por exemplo, antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptção da serotonina.(3)

### 8.3.5 Antidepressivos

Os fatores psicoemocionais são fatores importantes capazes de desencadear prurido, podendo, muitas vezes, ser um *trigger*. Além disso, 10% dos doentes que sofrem de prurido crónico têm, concomitantemente, um transtorno depressivo associado.(131) Para além do seu efeito antidepressivo, muitos deles atuam na redução do prurido devido à sua ação serotoninérgica e/ou antihistaminérgica.(3)

### **Paroxetina e Sertralina**

A paroxetina e a sertralina são inibidores seletivos da recaptação da serotonina. A paroxetina (20mg/dia) apresentou eficácia antipruriginosa no prurido associado a policitemia vera, prurido paraneoplásico e prurido psicossomático.(132–134) Um estudo controlado e randomizado confirmou os efeitos antipruriginosos da paroxetina no prurido de origem não-dermatológica.(133) A sertralina provou ser eficaz no prurido colestático associado a doença hepática crónica.(135) Estes fármacos interagem com os inibidores da monoaminoxidase (MAO) e com o álcool, sendo este último fortemente desencorajado. Em doentes idosos, o risco de arritmia é elevado, devendo ser usados com precaução neste grupo etário.(3)

### **Mirtazapina**

A mirtazapina (15mg/noite) é um antidepressivo tricíclico com efeitos noradrenérgico, antihistaminérgico (H1) e serotoninérgico.(96) Foi demonstrada a sua eficácia no prurido idiopático, colestático, urémico e oncológico.(136) É um fármaco relativamente seguro e pode ser especialmente útil no tratamento do prurido noturno.(137) O aumento de peso, hepatotoxicidade e sedação são efeitos secundários possíveis da mirtazapina.(72)

#### **8.3.6 Talidomida**

A talidomida, um agente imunomodulador não específico, tem sido usado no tratamento do prurigo nodular refratário.(138,139) Os mecanismos de ação subjacentes à talidomida permanecem em estudo, no entanto, tanto a inibição do TNF- $\alpha$  como um efeito depressor neuronal central e periférico têm sido sugeridos como mecanismos antipruriginosos mais prováveis da talidomida.(140) Foi também descrita a eficácia deste fármaco no tratamento do prurido em doentes HIV positivo e no prurido associado à doença renal crónica.(138,141) O seu uso tem sido severamente restringido pelos seus efeitos adversos que incluem teratogenicidade e neuropatia periférica, especialmente em doses diárias elevadas (>100 mg/dia).(8,142)

### 8.3.7 *Imunomoduladores*

A ciclosporina e azatiopina, agentes imunossupressores potentes, são fármacos frequentemente usados no tratamento da dermatite atópica moderada/severa(143–145), muito provavelmente pelo seu efeito anti-inflamatório.(4) Num estudo duplamente-cego, randomizado e controlado por placebo, a ciclosporina oral mostrou diminuir o prurido e a severidade do prurido na dermatite atópica.(146) Siepmann *et al* reportaram que o efeito antipruriginoso da ciclosporina estende-se, também, ao prurigo nodular. Quando administrada na dose 3-5mg/kg/dia, durante 24-36 semanas, a ciclosporina promoveu uma melhoria significativa nas lesões cutâneas associadas a esta doença.(147) O uso deste fármaco tem sido amplamente limitado pelos seus efeitos adversos: hipertensão, elevação sérica da creatinina e ureia e imunossupressão.(4,147) Em casos graves de dermatite atópica refratária à terapêutica de primeira linha, a ciclosporina constitui uma opção viável.(4)

Em alternativa à ciclosporina, a azatiopina em monoterapia, num estudo duplamente cego, controlado por placebo, resultou numa melhoria significativa na atividade da doença e na qualidade de vida de doentes com dermatite atópica.(148) Mais recentemente, uma revisão retrospectiva revelou a eficácia antipruriginosa da azatiopina no prurido intratável de origem indeterminada.(149) A azatiopina deve ser prescrita com precaução pelo seu efeito dose-dependente de mielotoxicidade.(4)

Assim, recomenda-se que a ciclosporina e a azatiopina sejam prescritas como terapêuticas de curta duração em doentes com dermatite atópica refratária à terapêutica convencional e com monitorização apropriada.(4)

### 8.3.8 *Antagonista da Substância P*

O aprepitant, um antiemético oral, é um antagonista dos recetores da neuroquinina-1 que inibe a ação da substância P, um conhecido agente indutor do prurido.(150) Este mostrou reduzir o prurido em doenças como o síndrome de Sezary/linfoma cutâneo de células T e o prurigo nodular.(151,152) Foi descrito também algum papel do aprepitant no tratamento do prurido

associado a tumores sólidos e no prurido induzido por fármacos.(153–156) É administrado na dose de 80 mg/dia durante 3 a 13 dias, até alcançar o efeito terapêutico.(151)

Os principais efeitos adversos são cefaleias, soluços, sensação de tonturas e sonolência.(151)

## **8.4 Fototerapia UV**

Os parâmetros utilizados para o tratamento do prurido com fototerapia UV estão bem estabelecidos e são definidos como: UVB (290-320nm) e UVA (320-400nm). Estes comprimentos de onda podem ainda ser subdivididos em UVB de banda larga (290-320nm com pico nos 313nm), UVB de banda estreita (311nm), UVA de banda larga (320-400nm com pico aos 355nm) e UVA1 (340-400nm com pico aos 365nm).(3) A fototerapia UV suprime a produção de mediadores pró-inflamatórias e induz a produção de fatores imunossupressores.(3) A luz UVB e UVA atuam em locais distintos da pele: A luz UVB atua mais superficialmente, nos queratinócitos e células de Langerhans; a luz UVA1 atua mais profundamente, atingindo a derme, modulando a ação dos linfócitos T, mastócitos e células dendríticas, induzindo a sua apoptose.(157)

O efeito imunomodulador da fototerapia torna-a especialmente útil no tratamento do prurido crónico relacionado com doenças inflamatórias cutâneas, como a dermatite atópica e psoríase.(55) Para além disso, a fototerapia pode também induzir a redução das fibras nervosas da epiderme, resultando numa inibição do prurido, como foi reportado em doentes com prurido crónico devido a doença renal crónica, prurigo nodular, prurido aquagénico, linfoma cutâneo de células T, linfoma de Hodgkin, policitemia vera, associado à infeção por HIV e no prurido da gravidez.(3,55,157)

A fototerapia UV pode ser usada em combinação com terapêutica tópica e/ou sistémica, excepto em combinação com inibidores da calcineurina e fármacos imunossupressores(3).

## 8.5 Terapêutica Psicossomática

Interromper o ciclo vicioso de coçar contribui de forma importante para o sucesso da terapêutica do prurido (96). A terapia comportamental que impede o doente de coçar deve ser considerada, especialmente em doenças como o prurigo nodular, no qual este ciclo vicioso está frequentemente presente e os doentes têm um maior risco de desenvolver mecanismos automáticos e inconscientes de coçar.(3) Programas educacionais estruturados que incluem técnicas de relaxamento, gestão de stress e estratégias para lidar com as recaídas foram introduzidos, com sucesso, como tratamento coadjuvante da dermatite atópica.(3) Em doentes com depressão associada, a psicoterapia aliada à medicação psicotrópica pode ser muito útil.(3)

Assim, técnicas de relaxamento e programas educacionais individualizados destinados a doentes com prurido crónico devem ser sempre considerados como tratamento coadjuvante à terapêutica farmacológica.

## 8.6 Terapêuticas Futuras

### 8.6.1 Antagonistas IL-31

Como já anteriormente referido, a IL-31, uma citocina envolvida na resposta imune mediada por células Th2, tem sido implicada na patogénese do prurido, tornando-se, portanto, um importante alvo de terapêutica biológica.(8) Na dermatite atópica, os níveis séricos de IL-31 estão elevados e correlacionam-se com a severidade do prurido.(158) Apesar do seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido(8), agentes biológicos antagonistas da IL-31 têm sido explorados como potenciais agentes antipruriginosos. O CIM331, um anticorpo anti-recetor da IL-31, administrado por via subcutânea, mostrou ter uma alta eficácia antipruriginosa em estudos recentes, controlados e randomizados, de fase II.(159) Estes demonstraram que o CIM331 melhorou o prurido, diminuiu os distúrbios do sono a ele associados e contribuiu para a redução do uso de hidrocortisona tópica.(159)



#### 8.6.2 *Antagonistas Il-4/13*

O dupilumab, um anticorpo anti Il-4/13, administrado por via subcutânea 1 vez por semana, reduziu significativamente o prurido em doentes com dermatite atópica refratária à terapêutica convencional, sendo um dos primeiros agentes biológicos aprovados para o tratamento desta doença.(160,161)

#### 8.6.3 *Antagonistas Il-23*

O antagonismo da Il-23 constitui um mecanismo terapêutico possível e promissor do prurido. Estudos de fase II publicados recentemente mostraram que o guselkumab constitui uma opção altamente eficaz e segura no tratamento da psoríase e, consequentemente, do prurido.(162)

#### 8.6.4 *Inibidores da Janus Cinase (JAK)*

Num estudo randomizado, duplamente cego, controlado e com duração de 4 semanas, Bissonnete R. *et al* demonstraram que o tofacitinib em pomada foi eficaz no tratamento de doentes com dermatite atópica, proporcionando um alívio significativo na atividade da doença e no prurido a ela associado.(163) O tofacitinib oral mostrou reduzir o prurido associado à psoríase, evidenciando resultados um dia após o início do tratamento.(164)

#### 8.6.5 *Anticorpo Anti-Fator de Crescimento Nervoso (FCN)*

Na dermatite atópica e na psoríase, níveis aumentados de fator de crescimento nervoso na epiderme estão associados a prurido intenso.(165) Anticorpos anti-FCN, na dose de 300 µg, inibiram o desenvolvimento de lesões cutâneas num modelo animal com dermatite atópica.(166) O agente tópico CT327 que atua como antagonista do FCN inibindo o seu recetor, provou ter eficácia antipruriginosa na psoríase.(167)

#### 8.6.6 *Antagonistas do recetor de histamina 4*

Como referido anteriormente, sabe-se que o recetor da histamina 4 é um alvo relevante no que diz respeito à transmissão do prurido. Quer os mastócitos quer as células Th2 expressam este

receptor, regulando a libertação da interleucina 31, resultando num papel central em doenças como a dermatite atópica.(168) Num estudo duplamente cego, randomizado e controlado por placebo, o antagonista JNJ-39758979 foi testado, mas devido a graves efeitos secundários, foi suspenso.(169)

#### *8.6.7 Anticorpo Anti - Il-22*

Foi demonstrado que a Il-22, uma citocina que contribui para a disfunção da barreira epidérmica, está sobreexpressa nas fases aguda e crónica da dermatite atópica.(170) O papel do anticorpo anti Il-22 (ILV094), administrado por via endovenosa, ainda não foi completamente determinado, no entanto, o primeiro ensaio clínico que avalia a sua eficácia está agora em processamento.(171)

#### *8.6.8 Anticorpo Anti- Linfopoietina do Estroma Tímico*

Recentemente, uma citocina envolvida na patogénese da dermatite atópica, a linfopoietina do estroma tímico (TLSP), foi implicada como tendo um papel importante na indução do prurido. Os seus níveis séricos e cutâneos encontram-se muito aumentados nos doentes com dermatite atópica.(172,173) Assim, agentes que têm como alvo esta citocina podem ser úteis no tratamento antipruriginoso destes doentes. O AMG157, um anticorpo monoclonal que se liga e neutraliza a ação da TSLP, administrado por via subcutânea ou endovenosa, completou recentemente um ensaio de fase I, no entanto, os seus resultados ainda não foram publicados.(174)

#### *8.6.9 Outros*

A toxina botulínica tipo A também mostrou reduzir o prurido.(175) Esta inibe a libertação de neuropeptídeos pruriginosos como a substância P, o peptídeo relacionado com o gene de calcitonina e o glutamato, o que pode explicar a sua capacidade de reduzir o prurido neuropático localizado.(8) O tratamento da notalgia parestética com o uso de toxina botulínica tipo A intradérmica foi referido com sucesso.(176) Além disso, a toxina botulínica possui efeitos antihistaminérgicos, como foi evidenciado num estudo duplamente cego, controlado, no qual esta

toxina reduziu a intensidade do prurido induzido por histamina.(177) Apesar destes resultados promissores, são necessários mais estudos para verificar adequadamente a eficácia deste agente no tratamento do prurido crónico.

A prostaglandina D2 tem um papel importante na inibição do prurido em modelos animais com dermatite atópica.(178) O TS-022, um agonista do recetor de prostanglandina DP1, mostrou suprimir o prurido e promover uma melhoria da inflamação da pele nesses modelos animais.(179) O TS-022 encontra-se ainda em ensaios clínicos de fase II para o tratamento do prurido na dermatite atópica.(4)

Além disso, agentes biológicos que têm como alvo a Il-17 e os inibidores da fosfodiesterase 4 mostraram ter eficácia antipruriginosa em doentes com psoríase. (180,181) O crisaborole, um inibidor da fosfodiesterase 4 de aplicação tópica, revelou efeitos benéficos no prurido associado à dermatite atópica em crianças e adultos, sendo um fármaco promissor no tratamento do prurido.(182)

Os inibidores dos recetores da neuroquinina 1 são agentes particularmente úteis no tratamento do prurido.(150) Um ensaio clínico de fase II está, atualmente, a testar o tradipitant em doentes com dermatite atópica.(183) No ensaio clínico com doentes com prurido crónico, o serlopitant já provou ser eficaz.(184)

## 9. Conclusão

O prurido crónico é um sintoma comum e incapacitante para o qual não existe uma única causa, tendo, na maioria das vezes, um carácter multifatorial. Dada a grande variabilidade de células e mediadores envolvidos na patogenia do prurido, existem diferentes condições a ele associadas, não existe nenhum tratamento universalmente eficaz para todas as formas de prurido crónico. A educação do doente e a eliminação de fatores desencadeantes é um componente fundamental da terapêutica do prurido crónico. Ensinar métodos adequados para interromper o ciclo vicioso de prurido-coçar, bem como o controlo e gestão de stress, são técnicas igualmente importantes.

Atualmente, a terapêutica do prurido crónico constitui um importante desafio para o clínico e requer uma abordagem individualizada e multidisciplinar. Terapêuticas eficazes para as várias formas de prurido crónico continuam a ser insuficientes. Apesar de estar descrito na literatura inúmeros fármacos capazes de tratar com sucesso este sintoma, permanecem, ainda, muitos desafios por enfrentar: os fármacos usados oferecem, frequentemente, um alívio incompleto do prurido o que condiciona a alteração constante de esquemas terapêuticos (aumento da dose, mudança de fármaco) até que um regime eficaz seja alcançado; estes fármacos associam-se a muitos efeitos adversos condicionando uma má adesão à terapêutica por parte dos doentes e, por fim, a eficácia antipruriginosa de muitos dos fármacos descritos não foi testada em estudos de larga escala ou estudos randomizados e controlados, e por isso, a comparação entre estudos torna-se difícil por haver falta de metodologias standardizadas.

No entanto, dado os avanços recentes no estudo da fisiopatologia do prurido, o arsenal de terapêuticas antipruriginosas disponíveis está a sofrer uma rápida expansão. Um mecanismo ideal passa por neutralizar não só os mediadores periféricos do prurido, como também a sua transmissão a nível cerebral e da medula espinhal. Por isso, uma combinação de terapêutica tópica e sistémica é, frequentemente, uma estratégia mais útil do que o uso de terapêuticas isoladas. Os agentes biológicos, especificamente destinados a cascatas imunológicas envolvidas na transmissão do prurido são, atualmente, a nova era da investigação no âmbito do tratamento antipruriginoso.

Considerando o número de doentes que sofrem de prurido crónico, a incapacidade que este sintoma acarreta e a terapêutica inadequada e insatisfatória que existe atualmente, torna-se imperativa a investigação mais intensiva das opções já existentes e de novas opções neste âmbito.

## 10. Bibliografia

1. Matteredne U, Strassner T, Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Weisshaar E. Measuring the prevalence of chronic itch in the general population: development and validation of a questionnaire for use in large-scale studies. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):250–6.
2. Grundmann S, Ständer S. Chronic Pruritus: Clinics and Treatment. *Ann Dermatol*. 2011 Feb;23(1):1–11.
3. Weisshaar E, Szepletowski JC, Darsow U, Misery L, Wallengren J, Mettang T, et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):563–81.
4. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of Pruritus. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jul;11(10):1673–82.
5. Kantor R, Dalal P, Cella D, Silverberg JI. Research letter: Impact of pruritus on quality of life-A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Nov;75(5):885–886.e4.
6. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000 Nov;143(5):969–73.
7. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of Skin Morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339–50.
8. Stull C, Lavery MJ, Yosipovitch G. Advances in therapeutic strategies for the treatment of pruritus. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(5):671–87.
9. Duque MI, Vogel CA, Fleischer AB, Yosipovitch G. Over-the-counter topical antipruritic agents are commonly recommended by office-based physicians: an analysis of US practice patterns. *J Dermatol Treat*. 2004 Jun;15(3):185–8.
10. Mollanazar N, Koch S, Yosipovitch G. Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *ResearchGate*. 2015 Mar 1;4(1):1–10.
11. Wolkenstein P, Grob J-J, Bastuji-Garin S, Ruszczynski S, Roujeau J-C, Revuz J. French People and Skin Diseases: Results of a Survey Using a Representative Sample. *Arch Dermatol*. 2003 Dec 1;139(12):1614–9.
12. Dalgard F, Svensson A, Holm JØ, Sundby J. Self-reported skin morbidity among adults: associations with quality of life and general health in a Norwegian survey. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):120–5.
13. Dalgard F, Dawn AG, Yosipovitch G. Are itch and chronic pain associated in adults? Results of a large population survey in Norway. *Dermatol Basel Switz*. 2007;214(4):305–9.
14. Staender S, Schaefer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, et al. Prevalence of Chronic Pruritus in Germany: Results of a Cross-Sectional Study in a Sample Working Population of 11,730. *Dermatology*. 2010;221(3):229–35.
15. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A, Schwarzer T, Büttner M, Ofenloch R, et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2011 Oct;91(6):674–9.
16. Dalgard F, Lien L, Dalen I. Itch in the community: associations with psychosocial factors among adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1215–9.
17. Matteredne U, Strassner T, Apfelbacher C, Diepgen T, Weisshaar E. Measuring the Prevalence of Chronic Itch in the General Population: Development and Validation of a Questionnaire for Use in Large-scale Studies. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):250–6.
18. Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK, González-Muro J, Nattkemper L, Torres-Alvarez B, López-Esqueda FJ, et al. Itch prevalence and characteristics in a Hispanic geriatric population: a comprehensive study using a standardized itch questionnaire. *Acta Derm Venereol*. 2015 Apr;95(4):417–21.
19. Tey H, Yosipovitch G. Itch in Ethnic Populations. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(3):227–34.
20. Shive M, Linos E, Berger T, Wehner M, Chren M-M. Itch as a Patient-Reported Symptom in Ambulatory Care Visits in the US. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct;69(4):550–6.

21. Meding B, Lidén C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. Results from a population survey in Stockholm. *Contact Dermatitis*. 2001 Dec;45(6):341–5.
22. Yosipovitch G, Goon ATJ, Wee J, Chan YH, Zucker I, Goh CL. Itch characteristics in Chinese patients with atopic dermatitis using a new questionnaire for the assessment of pruritus. *Int J Dermatol*. 2002 Apr;41(4):212–6.
23. Szepietowski JC, Reich A, Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2002 Dec;10(4):221–6.
24. Szepietowski JC, Reich A, Wisnicka B. Pruritus and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004 Dec;151(6):1284.
25. Szepietowski JC, Salomon J. Uremic pruritus: still an important clinical problem. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):842–3.
26. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus--pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Nov;24(11):1249–60.
27. Brennan F. The pathophysiology of pruritus – A review for clinicians. *Prog Palliat Care*. 2016 May 3;24(3):133–46.
28. Ständer S, Raap U, Weisshaar E, Schmelz M, Mettang T, Handwerker H, et al. Pathogenesis of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2011 Jun;9(6):456–63.
29. Yosipovitch G, Papoiu A. Cutaneous Neurophysiology. In: Bologna JL, Schaffer JV, Jorizzo JL, editors. *Dermatology*, 3rd ed, London: Mosby; 2012. p99- 125.
30. Davidson S, Zhang X, Yoon CH, Khasabov SG, Simone DA, Giesler GJ. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2007 Sep 12;27(37):10007–14.
31. Sugimoto Y, Iba Y, Nakamura Y, Kayasuga R, Kamei C. Pruritus-associated response mediated by cutaneous histamine H3 receptors. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;34(3):456–9.
32. Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, Thurmond RL. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):1023–33.
33. Yamaura K, Oda M, Suwa E et al. Expression of histamine H4 receptor in human epidermal tissues and attenuation of experimental pruritus using H4 receptor antagonist. *J Toxicol Sci* 2009; 34: 427–431.
34. Rossbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, Schnell D, Sander K, Seifert R, et al. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience*. 2011 Sep 8;190:89–102.
35. Huang J-F, Thurmond RL. The new biology of histamine receptors. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 Mar;8(1):21–7.
36. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Jul 16;23(15):6176–80.
37. Andoh T, Nishikawa Y, Yamaguchi-Miyamoto T, Nojima H, Narumiya S, Kuraishi Y. Thromboxane A2 induces itch-associated responses through TP receptors in the skin in mice. *J Invest Dermatol*. 2007 Aug;127(8):2042–7.
38. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol*. 2004 Jul;5(7):752–60.
39. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, Bilsborough J, Olsen UB, Grønhøj-Larsen C, et al. Anti-interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2009 Jan;18(1):35–43.
40. Andoh T, Yoshida T, Lee J-B, Kuraishi Y. Cathepsin E induces itch-related response through the production of endothelin-1 in mice. *Eur J Pharmacol*. 2012 Jul 5;686(1–3):16–21.
41. Gomes LO, Hara DB, Rae GA. Endothelin-1 induces itch and pain in the mouse cheek model. *Life Sci* 2012;91(13–14): 628–33.

42. Yamaguchi J, Aihara M, Kobayashi Y, Kambara T, Ikezawa Z. Quantitative analysis of nerve growth factor (NGF) in the atopic dermatitis and psoriasis horny layer and effect of treatment on NGF in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009 Jan;53(1):48–54.
43. Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):420–7.
44. Ständer S, Luger TA. Neuroreceptors and Neuromediators. In: Misery L, Ständer S, editors. *Pruritus* [Internet]. Springer London; 2010 p. 7–15. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-84882-322-8\\_2](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-84882-322-8_2)
45. Wilson SR, Bautista DM. Role of Transient Receptor Potential Channels in Acute and Chronic Itch. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200927/>
46. Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat Med*. 2000 Feb;6(2):151–8.
47. Paus R, Schmelz M, Bíró T, Steinhoff M. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest*. 2006 May 1;116(5):1174–86.
48. H Nojima et al. 5-Hydroxytryptamine (5-HT)<sub>2</sub> Receptor Involvement in Acute 5-HT-Evoked Scratching but Not in Allergic Pruritus Induced by Dinitrofluorobenzene in Rats *J Pharmacol Exp Ther* 306 (1), 245-252. 2003 Apr 07.
49. Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, Nakao K, Okano K, Tanaka T, et al. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *Eur J Pharmacol*. 2003 Sep 5;477(1):29–35.
50. Y T, H U, K O, N A, Y Y, T H, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol*. 2002 Jan;435(2–3):259–64.
51. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci*. 2010 Dec;33(12):550–8.
52. Papoiu ADP, Coghill RC, Kraft RA, Wang H, Yosipovitch G. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *NeuroImage*. 2012 Feb 15;59(4):3611–23.
53. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1625–34.
54. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291–4.
55. Steinhoff M, Cevikbas F, Yeh I, Chong K, Buddenkotte J, Ikoma A. Evaluation and management of a patient with chronic pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):1015–1016.e7.
56. Lee C-H, Chuang H-Y, Shih C-C, Jong S-B, Chang C-H, Yu H-S. Transepidermal water loss, serum IgE and beta-endorphin as important and independent biological markers for development of itch intensity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006 Jun;154(6):1100–7.
57. Hercogová J. Topical anti-itch therapy. *Dermatol Ther*. 2005 Aug;18(4):341–3.
58. Zhai H, Frisch S, Pelosi A, Neibart S, Maibach HI. Antipruritic and Thermal Sensation Effects of Hydrocortisone Creams in Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2000;13(6):352–7.
59. Foelster-Holst R, Nagel F, Zoellner P, Spaeth D. Efficacy of crisis intervention treatment with topical corticosteroid prednicarbat with and without partial wet-wrap dressing in atopic dermatitis. *Dermatol Basel Switz*. 2006;212(1):66–9.
60. Oranje AP, Devillers ACA, Kunz B, Jones SL, DeRaeve L, Van Gysel D, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2006 Nov;20(10):1277–86.
61. Alejandre LG, Moreno GF. Corticosteroides tópicos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010; 34: 83-88. Disponible en:



[http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol34n3corticosteroidesTemas.pdf](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3corticosteroidesTemas.pdf).

62. Costa A, Machado S, Selores M. Corticosteróides tópicos – Considerações sobre a sua aplicação na patologia cutânea. *Revista Portuguesa Medicina Geral e Familiar*. 21(4), 367-73
63. Choosing Topical Corticosteroids - American Family Physician [Internet]. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2009/0115/p135.html>
64. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1212–21.
65. Yosipovitch G, Maibach HI. Effect of topical pramoxine on experimentally induced pruritus in humans. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Aug;37(2 Pt 1):278–80.
66. Young TA, Patel TS, Camacho F, Clark A, Freedman BI, Kaur M, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatol Treat*. 2009;20(2):76–81.
67. Layton AM, Cotterill JA. Notalgia paraesthetica--report of three cases and their treatment. *Clin Exp Dermatol*. 1997 May;16(3):197–8.
68. Freitag G, Höppner T. Results of a postmarketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Curr Med Res Opin*. 1997;13(9):529–37.
69. Kopecky EA, Jacobson S, Bch MB, Hubley P, Palozzi L, Clarke HM, et al. Safety and pharmacokinetics of EMLA in the treatment of postburn pruritus in pediatric patients: a pilot study. *J Burn Care Rehabil*. 2001 Jun;22(3):235–42.
70. He A, Sharma D, Matsuda KM, Kwatra SG. The role of topical anesthetics in the management of chronic pruritus. *J Dermatol Treat*. 2016 Sep 30;1–16.
71. Metz M, Staubach P. Itch Management: Topical Agents. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:40–5.
72. Cunha PR, Delfini Filho O. Pruritus: still a challenge. *An Bras Dermatol*. 2012 Oct;87(5):735–41.
73. Hautkappe M, Roizen MF, Toledano A, Roth S, Jeffries JA, Ostermeier AM. Review of the effectiveness of capsaicin for painful cutaneous disorders and neural dysfunction. *Clin J Pain*. 1998 Jun;14(2):97–106.
74. Boyd K, Shea SM, Patterson JW. The role of capsaicin in dermatology. *Prog Drug Res Fortschritte Arzneimittelforschung Progres Rech Pharm*. 2014;68:293–306.
75. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jan;26(1):91–4.
76. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Feb;30(2 Pt 1):232–5.
77. Leibsohn E. Treatment of notalgia paresthetica with capsaicin. *Cutis*. 1992 May;49(5):335–6.
78. Sugawara K, Bíró T, Tsuruta D, Tóth BI, Kromminga A, Zákány N, et al. Endocannabinoids limit excessive mast cell maturation and activation in human skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):726–738.e8.
79. Ständer S, Weisshaar E, Luger TA. Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol*. 2008 Mar;17(3):161–9.
80. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2005;13(2):97–103.
81. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt H-W, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2008 Jan;22(1):73–82.

82. Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, Andersen BL, Luger T, Poulin Y, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy*. 2006 Mar;61(3):375–81.
83. Senba E, Katanosaka K, Yajima H, Mizumura K. The immunosuppressant FK506 activates capsaicin and bradykinin-sensitive DRG neurons and cutaneous C-fibers. *Neurosci Res* 2004;50:257–62.
84. Hon KL, Lam MC, Leung TF, et al. Assessing itch in children with atopic dermatitis treated with tacrolimus: objective versus subjective assessment. *Adv Ther* 2007;24:23–8.
85. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol*. 2010
86. Ständer S, Schuermeyer-Horst F, Luger T, Weisshaar EW. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *The Clin Risk* 2006; 2: 213–218.
87. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005 Mar 5;330(7490):516.
88. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (elidel, SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(1):63–8.
89. McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002 Mar 7;416(6876):52–8.
90. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002 Mar 8;108(5):705–15.
91. Patel T, Ishiuchi Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Nov;57(5):873–8.
92. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol*. 1995 Dec;131(12):1403–8.
93. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):613–6.
94. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Rufli T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jun;56(6):979–88.
95. Herzog JL, Solomon JA, Draelos Z, Fleischer A, Stough D, Wolf DI, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled crossover study to determine the anti-pruritic efficacy, safety and local dermal tolerability of a topical formulation (srd174 cream) of the long-acting opioid antagonist nalmefene in subjects with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2011 Aug;10(8):853–60.
96. Ständer S, Weisshaar E. Medical treatment of pruritus. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012 Sep 1;17(3):335–45.
97. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther*. 2005 Aug;18(4):333–40.
98. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):868–87.
99. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al. EAACI/ Galen Guideline: management of urticaria. *Allergy* 2005;61:321–31.
100. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2000;4(37):1–191.
101. Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2010 Dec;59(4):345–54.
102. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Jun;30(2):127–37.

103. Paul E, Bodeker RH. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 277–280.
104. Streit M, Von Felbert V, Braathen LR. Pruritus sine materia. *Pathophysiologie, Abklärung und Therapie. Hautarzt* 2002; 53: 830–849.
105. Pan ZZ. mu-Opposing actions of the kappa-opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 1998 Mar;19(3):94–8.
106. Jung SI, Seo CH, Jang K, Ham BJ, Choi I-G, Kim J-H, et al. Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: preliminary report of an open trial. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* 2009 Apr;30(2):257–260; discussion 261.
107. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh A-H, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol WJG.* 2006 Feb 21;12(7):1125–8.
108. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, Toosi P, Jaberian M, Mohajer M, et al. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2009 Aug;23(8):948–50.
109. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet Lond Engl.* 1996 Dec 7;348(9041):1552–4.
110. Nv B, Dw A, Ti T, Mc W, Ea J. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):431–4.
111. Monroe EW. Efficacy and safety of nalmefene in patients with severe pruritus caused by chronic urticaria and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;21:135–6.
112. Greaves MW. Pruritus. In: Wolff, K. Goldsmith, L. Katz, S. Gilchrest, B. Paller, A. Leffell. D editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011:p.902-11.
113. Inui S. Nalfurafine hydrochloride to treat pruritus: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:249–55.
114. Manenti L, Vaglio A. Gabapentin for uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1278–9.
115. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010 Apr;25(4):1251–7.
116. Phan NQ, Lotts T, Antal A, Bernhard JD, Ständer S. Systemic kappa opioid receptor agonists in the treatment of chronic pruritus: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):555-60.
117. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:527–31.
118. Cassano N, Tessari G, Vena GA, Girolomoni G. Chronic pruritus in the absence of specific skin disease: an update on pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2010 Dec 1;11(6):399–411.
119. Yilmaz S, Ceyhan AM, Baysal Akkaya V. Brachioradial pruritus successfully treated with gabapentin. *J Dermatol.* 2010;37(7):662-5.
120. Kanitakis J. Brachioradial pruritus: report of a new case responding to gabapentin. *Eur J Dermatol.* 2006;16(3):311-2.
121. Loosemore MP, Bordeaux JS, Bernhard JD. Gabapentin treatment for nostalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1440-1.
122. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):543-4.
123. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2004 Dec;19(12):3137–9.

124. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, Danisi D, Oliva B, Pini S, et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol.* 2005;18(1):86–91.
125. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006 Nov;44(5):1317–23.
126. Richardson CE, Williams DW, Kingham JGC. Gabapentin induced cholestasis. *BMJ.* 2002 Sep 21;325(7365):635.
127. Porzio G, Aielli F, Verna L, Porto C, Tudini M, Cannita K, et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 397–398.
128. Ehrchen J, Ständer S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 36–37.
129. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care.* 2010 Dec;36(4):180–5.
130. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep;75(3):619–625.e6.
131. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1895–1901.
132. Zylicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Aug;16(2):121–4.
133. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA van, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2003 Dec;26(6):1105–12.
134. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood.* 2002 Apr 1;99(7):2627.
135. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007 Mar;45(3):666–74.
136. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage.* 2003 Mar;25(3):288–91.
137. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jun;50(6):889–91.
138. Maurer T, Poncellet A, Berger T. Thalidomide Treatment for Prurigo Nodularis in Human Immunodeficiency Virus –Infected Subjects: Efficacy and Risk of Neuropathy. *Arch Dermatol.* 2004 Jul 1;140(7):845–9.
139. Daly BM, Shuster S. Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol.* 2000 Feb;80(1):24–5.
140. Yang C, Singh P, Singh H, Le M-L, El-Matary W. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(11):1079–93.
141. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron.* 1994;67(3):270–3.
142. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: the next „STEP“. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 987–988.
143. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):429–38.
144. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol.* 2000 Jan;142(1):52–8.
145. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002 Aug;147(2):324–30.

146. Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1991;165:1–53.
147. Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2008 Nov;6(11):941–6.
148. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2006 Mar 11;367(9513):839–46.
149. Maley A, Swerlick RA. Azathioprine treatment of intractable pruritus: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):439–43.
150. Ständer S, Luger TA. NK-1 Antagonists and Itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:237–55.
151. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the Neurokinin Receptor 1 with Aprepitant: A Novel Antipruritic Strategy. *PLOS ONE*. 2010 Apr 6;5(6):e10968.
152. Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1415–6.
153. Song JS, Tawa M, Chau NG, Kupper TS, LeBoeuf NR. Aprepitant for refractory cutaneous T-cell lymphoma-associated pruritus: 4 cases and a review of the literature. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Mar 16
154. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):665–7.
155. Torres T, Fernandes I, Selores M, Alves R, Lima M. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continues. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):e14–15.
156. Aprepitant for Erlotinib-Induced Pruritus. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1680–1.
157. Rivard J, Lim HW. Ultraviolet phototherapy for pruritus. *Dermatol Ther*. 2005 Aug;18(4):344–54.
158. Raap U, Wichmann K, Bruder M, Ständer S, Wedi B, Kapp A, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):421–3.
159. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016 Feb;174(2):296–304.
160. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130–9.
161. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.
162. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418–31.
163. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):902–11.
164. Feldman SR, Thaçi D, Gooderham M, Augustin M, de la Cruz C, Mallbris L, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: Results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Dec;75(6):1162–1170.e3.

165. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002 Jul;147(1):71–9.
166. Takano N, Sakurai T, Kurachi M. Effects of anti-nerve growth factor antibody on symptoms in the NC/Nga mouse, an atopic dermatitis model. *J Pharmacol Sci*. 2005 Nov;99(3):277–86.
167. Roblin D, Yosipovitch G, Boyce B, Robinson J, Sandy J, Mainero V, et al. Topical TrkA Kinase Inhibitor CT327 is an Effective, Novel Therapy for the Treatment of Pruritus due to Psoriasis: Results from Experimental Studies, and Efficacy and Safety of CT327 in a Phase 2b Clinical Trial in Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):542–8.
168. Pereira MP, Ständer S. Chronic Pruritus: Current and Emerging Treatment Options. *Drugs*. 2017 May 2;
169. Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, et al. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4 R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015 Feb;42(2):129–39.
170. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;130(6):1344–54.
171. Randomized Placebo Controlled Study to Determine Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of ILV-094 in Atopic Dermatitis. 2017 - ClinicalTrials.gov [Internet].
172. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim K-E. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Mar;21(2 Pt 2):e457–460.
173. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*. 2013 Oct 10;155(2):285–95.
174. Safety Study of AMG 157 in Healthy Subjects and Subjects With Atopic Dermatitis. 2017 ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00757042>
175. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008 Sep;64(3):274–83.
176. Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*. 2007 Aug;143(8):980–2.
177. Gazerani P, Pedersen NS, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):737–45.
178. Arai I, Takano N, Hashimoto Y, et al. Prostanoid DP1 receptor agonist inhibits the pruritic activity in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2004;505:229–35.
179. M S, I A, N F, Y H, T S, Y H, et al. The anti-pruritic efficacy of TS-022, a prostanoid DP1 receptor agonist, is dependent on the endogenous prostaglandin D2 level in the skin of NC/Nga mice. *Eur J Pharmacol*. 2007 Jun;564(1–3):196–203.
180. Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M, Abrouk M, Zhu TH, Singh R, et al. Anti-IL-17 Agents for Psoriasis: A Review of Phase III Data. *J Drugs Dermatol JDD*. 2016 Mar;15(3):311–6.
181. Sobell JM, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Goncalves J, et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):514–20.
182. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):494–503.e494.

183. Pereira MP, Ständer S. Itch Management: Treatments under Development. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:71–6.
184. VPD-737 for Treatment of Chronic Pruritus - 2017 ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01951274>